Aus dem Medizinhistorischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. H. Bueß

Der Beitrag von Friedrich Miescher d. J. (1844-1895) zur Geschichte der Zellbiologie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
Julius Reiner
von USA

1962

Basel 1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0036

Aus dem Medizinhistorischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. H. Bueß

Der Beitrag von Friedrich Miescher d. J. (1844-1895) zur Geschichte der Zellbiologie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
Julius Reiner
von USA

Basel 1963

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von

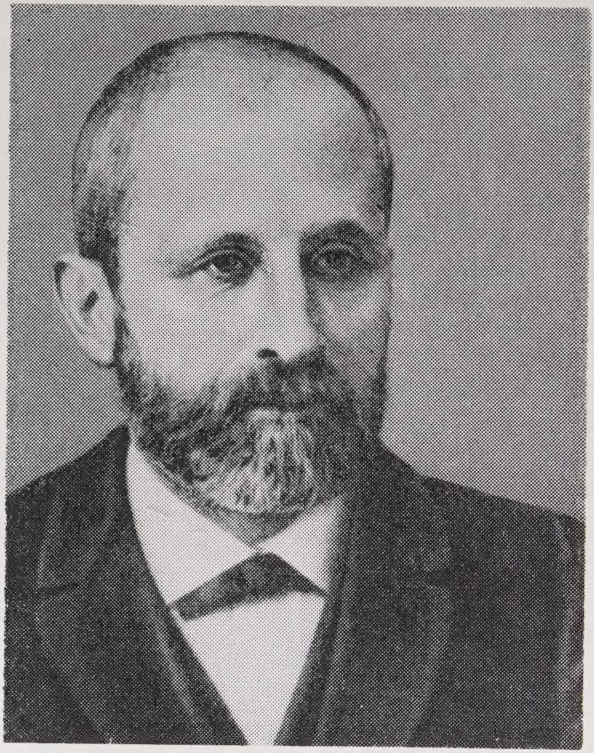
Professor Heinrich Bueß

Tag der Promotion: 14. Dezember 1962

Druck: Buchdruckerei National-Zeitung AG, Basel

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 5
Der Einzug der Chemie in die medizinische Biologie 6
Biographisches 9
Die Arbeiten Mieschers zur Zellularchemie 13
Allgemeines 13
Einzelne Gebiete 16
Die Entdeckung des Nukleins 17
Der Dotter des Hühnereies 19
Die Lachsspermatozoen 20
Posthumes 23
Rückblick 23
Die an Miescher anschließende Forschung 24
Zusammenfassung und Ausblick 26
Anmerkungen 29
Bibliographie 30



F. Miescher

Einleitung

Der Ausdruck «Zelle» wurde schon 1665 vom Mikroskopiker Robert Hooke (1635–1703) in seiner «Micrographia» geprägt. Allerdings benutzte dieser Naturforscher das Wort Zelle für die Beschreibung der von ihm beobachteten Hohlräume im Kork. Zellen wurden auch von anderen Histologen des 17. Jahrhunderts wie Antonij van Leeuwenhoek (1632–1723) und Marcello Malpighi (1628–1694) in pflanzlichen und tierischen Geweben gesehen, ohne daß sie jedoch das Wesen der Zelle als Grundeinheit höherer Organismen erkannten. Zu jener Zeit wurde die Faser als endgültiges Aufbauelement von Pflanzen und Tieren angesehen. Da die Mikroskopie vor dem 19. Jahrhundert auf Instrumente angewiesen war, die nur eine relativ schwache Vergrößerung zuließen, und außerdem optische Täuschungen recht häufig waren, konnten die Histologen der damaligen Zeit keine tiefere Einsicht in das Wesen der Zelle gewinnen.

Erst die Verbesserung der Mikroskope im 19. Jahrhundert gestattete den Wissenschaftern eine gründlichere Untersuchung der Zellen. Zellkerne wurden allerdings schon vom Italiener Felice Fontana (1720–1805) und von Johann Evangelista Purkinjé (1787–1869) gesehen, deren Bedeutung erkannten sie aber noch nicht. Erst der englische Botaniker Robert Brown (1773–1858) erkannte 1831, nachdem er Zellkerne in den oberflächlichen Schichten von Asclepiadaceae und Orchideen gesehen hatte, den Zellkern als konstantes und wichtiges Zellelement. Anschließend wurden die ersten guten Beschreibungen der Zelle veröffentlicht.

Theodor Schwann (1810–1882) konnte nun in seinem Werk «Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen» (1839) seine Zelltheorie aufstellen, die hauptsächlich auf der kurz vorher erschienenen Arbeit von Matthias Jakob Schleiden (1804–1881) basierte. Im wesentlichen erkannte Schwann die Zelle als Grundelement von Tieren und Pflanzen, mißdeutete aber vollkommen deren Entstehung. Schwann behauptete, daß die Zellen als eine Art Kondensationsprodukt im amorphen Blastem entstehen, wobei zuerst Granulae erscheinen und sich um diese herum der Rest der Zelle bildet. Es ist im Grunde genommen erstaunlich, daß Schwann, der sich um die Widerlegung der Theorie der spontanen Generation verdient gemacht hat, eine solche Art der freien Zellbildung propagierte. Schwann beachtete die schon zu seiner Zeit bekannten Untersuchungen und Beobachtungen über die Zellteilung beim Aufstellen seiner Hypothese in keiner Weise. Er bemühte sich eher um den Beweis eines Prozesses der Zellbildung, welcher der Kristallisation in der Chemie ähnelte.

Leider wurde, wohl in Anerkennung der zahlreichen Verdienste Schwanns auf wissenschaftlichem Gebiet, seiner Zelltheorie eine allzu große Bedeutung beigemessen. Sie wurde dadurch für einige Zeit zu einem Hindernis, ja sie bewirkte sogar einen Rückschritt auf dem Gebiet der Zellforschung. Die Publikationen Schwanns waren aber immerhin ein starker Anreiz zur Erforschung der Zellen, und es wurden zahlreiche Arbeiten von Beobachtern wie F.G.Jakob Henle (1809–1885), Johannes Müller (1801–1858), Carl von Rokitansky (1804–1878) und anderen veröffentlicht, welche allerdings alle auf der «Blastemtheorie» der Zellentstehung basierten. Auch Rudolf Virchow (1821–1902) anerkannte zunächst die Schwannsche Zelltheorie; er sah aber später auch dort Zellen, wo nur amorphe Substanzen im Bindegewebe vermutet wurden, und erkannte die Interzellularsubstanz als Produkt der Zelltätigkeit, in direktem Gegensatz zu der bis dahin herrschenden Theorie.

Virchow kam zu der Erkenntnis, daß es nur Leben durch direkte Nachfolge gibt. Er prägte den berühmten Satz «Omnis cellula a cellula» – später «Omnis cellula e cellula» – in einem Leitartikel in seinem Archiv (Bd.8, 1855), in dem er die Meinung vertrat, daß Zellen nur direkte Abkömmlinge anderer Zellen sind, daß sie weder aus Schwanns Blastem noch aus Rokitanskys Exsudationen stammen und daß sie die Grundeinheiten des Lebens und des Krankheitsgeschehens sind. «Sie sind das letzte konstante Glied in der großen Reihe einander untergeordneter Gebilde, welche den menschlichen Leib zusammensetzen. Ich kann nicht anders sagen, als daß sie die vitalen Elemente sind, aus denen sich die Gewebe, die Organe, die Systeme, das ganze Individuum zusammensetzen.» Virchow sah den Körper des Menschen als eine Art Staat, der aus individuellen Zellen besteht und der durch eine gewisse Organisation zu einem funktionierenden Ganzen aufgebaut ist. Diese Ansicht ist wohl nicht nur die Meinung des Naturwissenschafters, sondern auch diejenige des Politikers Virchow gewesen. Mit Hilfe von Virchows Zelltheorie und den Beobachtungen anderer Histologen wurde die Genese und die Bedeutung der Zellen in einem heute noch modernen Sinne weitgehend erkannt. Sie wurde zur Grundlage aller Arbeiten auf dem Gebiet der Zellforschung, welche nach Virchows Veröffentlichung ausgeführt wurden.

Der Einzug der Chemie in die medizinische Biologie

Der Schweizer Arzt Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493 bis 1541), besser bekannt unter dem Namen «Paracelsus», kann als erster Vorläufer der Biochemie angesehen werden. Diese früher sehr umstrittene

medizinische Persönlichkeit vertrat den Gedanken, daß körperliche Funktionen teilweise die Resultate chemischer Reaktionen sind. Seine Lehren wurden von der damaligen Schulmedizin, welche sich noch nicht von den medizinischen Auffassungen des Mittelalters gelöst hatte, abgelehnt.

Der nächste bedeutende Mann, welcher der Ansicht war, daß physiologische Prozesse auf chemischer Basis erklärt werden können, war der belgische Arzt Jan Baptist van Helmont (1577–1644). Van Helmont war leider stark von einem religiösen Mystizismus beeinflußt, eine Tatsache, welche sich auch in seinen Veröffentlichungen stark bemerkbar macht. Seine Hauptarbeit wurde posthum von seinem Sohne herausgegeben. Dieser «Ortus medicinae», Amsterdam 1648, enthielt eine Terminologie, welche äußerst schwer verständlich war, so daß erst die Übersetzungen dieser Arbeit Beachtung fanden. Obgleich van Helmont versuchte, die Physiologie chemisch zu erklären, nahm er an, daß die einzelnen Vorgänge unter der Herrschaft der etwas geheimnisvollen «Archei» stünden. Dieses Konzept hatte er von Paracelsus übernommen. Im übrigen legte van Helmont großen Wert auf die Aktion von Fermenten, insbesondere im Zusammenhang mit der Verdauung. Dieser Teil seiner Arbeit kommt den heutigen Ansichten ziemlich nahe. Van Helmont gründete die Schule der sogenannten «Iatrochemiker», welche, trotzdem sie durch eine äußerst bizarre Nomenklatur und zum Teil mystische Auffassungen stark behindert war, die Loslösung der Medizin von den alten, starren Auffassungen förderte. Die sogenannte Iatrochemie vertrat Vorstellungen, die einem Übergangsstadium zwischen dem Mittelalter und der heutigen Biochemie entsprechen.

Ein weiterer Fortschritt wurde durch Hermann Boerhaave (1668–1738) erzielt. Boerhaave war einer der bedeutendsten Lehrer der Medizin aller Zeiten. Er veröffentlichte das bekannteste Lehrbuch der Physiologie seiner Zeit: «Institutiones medicae», Leyden 1708, in welchem er alle physiologischen Funktionen chemischen und physikalischen Gesetzen unterwarf. Dieses Lehrbuch wurde durch das modernere Werk Albrecht von Hallers (1708–1777), die «Elementa physiologiae» (Lausanne 1759 bis 1766), ein halbes Jahrhundert später ersetzt.

Es gelang dem englischen Chemiker Joseph Priestley (1733–1804) zu entdecken, daß Pflanzen, wenn sie unter Wasser gehalten werden, ein Gas, den Sauerstoff, abgeben. Er erkannte auch, daß Sauerstoff für das Leben der Tiere unentbehrlich ist. Sein Zeitgenosse Antoine Lavoisier (1743–1794) machte quantitative Untersuchungen über die Respiration und entdeckte, daß Sauerstoff durch Tiere aufgenommen wird und daß Kohlensäure (CO_2) und Wasser bei der Atmung abgegeben werden. Die Arbeiten Lavoisiers wurden ganz im modernen Sinne ausgeführt, im Gegensatz zu den eher empirischen Untersuchungen seiner Vorgänger.

Durch seine exakte wissenschaftliche Arbeitsmethode kann Lavoisier als der Vater der heutigen Biochemie angesehen werden.

Eine weitere Persönlichkeit, die zu den Begründern der physiologischen Chemie zählt, ist der holländische Ingenieur Jan Ingenhousz (1730–1799), welcher zu zeigen vermochte, daß Pflanzen unter Lichteinfluß CO_2 aus der Atmosphäre aufnehmen und dieses Gas in der Dunkelheit wieder abgeben. Seine in London 1779 veröffentlichte Arbeit «Experiments upon vegetables, discovering their great power of purifying the common air in the sunshine and of injuring it in the shade and at night» kann als Grundlage der Idee des Gleichgewichtes der Materie in der Natur angesehen werden.

Der eigentliche Schöpfer der modernen Biochemie war der deutsche Chemiker Justus von Liebig (1802–1873). Liebig erfand zahlreiche Methoden der chemischen Forschung, welche auch noch heute vereinzelt benutzt werden. Es gelang ihm, den Harnstoff genau zu bestimmen und dessen Bedeutung als Abbauprodukt der Eiweiße zu erkennen. Er beschäftigte sich mit der Synthese verschiedener organischer Verbindungen. Von 1838 an widmete er sich ganz der Erforschung der chemischen Grundlagen der Lebensvorgänge, wo er in vielen Gebieten die ersten Vorarbeiten leistete. Unter anderem entdeckte er die Bedeutung der verschiedenen Nahrungsstoffe, welche er in Kohlehydrate, Lipide und Proteine einteilte. Er leistete einen großen Beitrag zum Verständnis des Gleichgewichtes in der Natur. Unglücklicherweise betrachtete Liebig die Fäulnis als reinen chemischen Vorgang, eine Ansicht, welche erst später, nach mühevoller Arbeit, von Pasteur (1822–1895) widerlegt werden konnte. Pasteur wies die Fäulnis als teilweise vitalen Vorgängen nach.

Es war schon Carl Wilhelm Scheele (1742–1786) gelungen, die Harnsäure zu identifizieren. Liebig konnte später die Formel für diese Verbindung aufstellen. Die Purinkörper wurden nach und nach entdeckt, wobei Adolf Strecker (1822–1871) versuchte, Hypoxanthin durch Oxydation in Xanthin überzuführen und aus diesem durch Reduktion Harnsäure zu gewinnen, ein Unterfangen, das nur zum Teil gelang. Maximilian Johann Sigismund Schultze (1825–1874) stellte in seiner 1863 in Leipzig erschienenen Arbeit «Das Protoplasma der Rhizopoden und der Pflanzenzellen» fest, daß das Protoplasma aller lebenden Zellen nahezu identisch ist.

Die saure Eigenschaft der Hefeasche war einigen Chemikern aufgefallen. Auch die Tatsache, daß diese Asche reich an Phosphorsäure ist, wurde schon in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts bekannt. Es blieb aber Miescher vorbehalten, die ersten richtigen Untersuchungen über das Nuklein zu machen.

Felix Hoppe-Seyler (1825–1895), der Gründer der Zeitschrift für physiologische Chemie, war in jüngeren Jahren Assistent bei Virchow in

Berlin gewesen. Sein Chef übertrug ihm alle Arbeiten, welche in das Gebiet der Chemie fielen, eine Fachrichtung, die von Virchow in ihrer Bedeutung auch für die Krankheitslehre erkannt wurde. 1861 wurde Hoppe-Seyler der Leiter des seit 1845 existierenden ersten selbständigen physiologisch-chemischen Instituts in Tübingen. Das Verdienst Hoppe-Seylers liegt hauptsächlich auf dem Gebiet der Erforschung des Hämoglobins; er machte aber viele andere chemische Untersuchungen, interessierte sich außerdem für die Auskultation und Perkussion sowie für etwas ganz Andersartiges, nämlich die Entstehung der Dolomiten.

Auch in der Pathologie hatte damit um die Mitte des 19. Jahrhunderts das chemische Denken seinen Einzug gehalten. Virchow selber hatte seine patho-chemischen Arbeiten vor allem in seinen jüngeren Jahren durchgeführt, später überließ er dieses Gebiet seinen Assistenten, insbesondere Hoppe-Seyler. Dadurch übte er einen großen Einfluß auf die Biochemie aus. Die Bedeutung von Virchows Zelltheorie für die spätere Zellforschung wurde schon erwähnt.

Biologie und Chemie waren also zu Beginn der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts reif für eingehendere Forschungen über die Zelle, welche durch den Basler Arzt Friedrich Miescher besonders gefördert wurden.

Biographisches

Friedrich Miescher wurde am 13. August 1844 als ältester der fünf Söhne von Professor Friedrich Miescher-His (1811–1887) in Basel geboren. Sein Vater, einer der frühesten Schüler des bekannten Physiologen Johannes Müller, hatte sich durch seine histologische und experimentelle Arbeit über Knochenentwicklung und Knochenentzündung einen Namen gemacht (vgl. Manfred Frey). Er war von 1837 bis 1844 als Anatom und Physiologe an der Universität Basel tätig. Im Jahre 1844 folgte Professor Miescher einem Ruf nach Bern, kehrte aber 1850 wieder nach Basel zurück und wurde als Lehrer der pathologischen Anatomie und als vielbeschäftigter Arzt sehr geschätzt. Friedrich Mieschers d. J. Onkel, Wilhelm His (1831–1904), der bekannte Anatom und Embryologe, war gleichfalls Professor an der Universität Basel.

Friedrich Miescher, welcher in einer denkbar günstigen Umgebung mit starken geistigen Interessen aufgewachsen war, entschied sich für den Beruf seines Vaters und seines Onkels. Den größten Teil seiner Studien absolvierte Miescher in Basel, nur im Sommer 1865 verbrachte er ein Semester in Göttingen. Nach seiner Rückkehr nach Basel erkrankte er an Typhus und konnte seine Studien erst im Herbst 1866 wieder aufnehmen.

Miescher beendete sein Medizinstudium mit einer Doktorprüfung im Frühjahr 1868.

Friedrich Mieschers engere Berufswahl wurde stark durch seinen Onkel, Wilhelm His, beeinflußt. His, der die Bedeutung der Histochemie in vollem Umfang erkannt hatte, bemerkte schon während der Studienzeit Mieschers Interesse an theoretischen Fragen und an experimenteller Forschung. Es gelang His, das Interesse Mieschers, der nach Abschluß seiner Studien neben wissenschaftlicher Betätigung sich auch noch der Ohrenheilkunde zuwenden wollte, in Richtung der physiologisch-chemischen Erforschung der Zelle zu lenken. His ging von folgender Erkenntnis aus: «Die Gegensätze von Kern und Zelle, von Zelle und von Interzellularsubstanz und so manche andere daran anschließende Probleme werden erst von dem Augenblick klar erfaßt werden können, da uns die stoffliche Beziehung dieser Dinge zueinander verständlich sein werden[2].»

Dem Rat seines Onkels folgend, begab sich Miescher nach Tübingen, um im physiologisch-chemischen Laboratorium von Felix Hoppe-Seyler zu arbeiten. Es ist kennzeichnend für die Gründlichkeit und Gewissenhaftigkeit Mieschers, daß er sich nicht etwa direkt bei Hoppe-Seyler betätigte, sondern daß er sich zunächst einmal im Laboratorium für allgemeine Chemie bei Strecker, der durch seine Arbeiten mit Pflanzenstoffen und Aminosäuren bekannt war, mit der Technik der organischen Chemie vertraut machte. Denn er war sich bewußt, daß sein Rüstzeug für die chemische Forschung noch ungenügend war. Erst nachdem er auf diese Art seine Vorbildung vervollständigt hatte, begann Miescher, auf die Anregung von Hoppe-Seyler hin, seine Untersuchungen der chemischen Bestandteile der Eiterzellen, welche mit der Entdeckung des Nukleins von Erfolg gekrönt wurden.

Nach Beendigung seiner Arbeiten über die Eiterzellen in Tübingen begab sich Miescher nach Leipzig, um als Schüler von Carl Fch. Ludwig (1816–1895) einen tieferen Einblick in die Physiologie zu bekommen. Zu jener Zeit hatten sich viele jüngere Physiologen in Leipzig eingefunden, um von Ludwig die Arbeitsweisen der Physiologie zu erlernen. Miescher war allerdings von seiner Arbeit in Leipzig nicht ganz befriedigt, er schrieb in einem Brief (Dezember 1869): «Indessen würde ich mich leicht trösten, auch wenn meine Arbeiten zu keinem glatten Resultat führten. Dieser Winter im physiologischen Institut wird mir von größtem Interesse gewesen sein. Da ich mit meinen Gedanken zur Hälfte anderswo stecke, kann ich dem Gegenstand nicht das volle Interesse zuwenden, obwohl ich einen ganzen Stoß Bücher über Rückenmark und Gefäßnerven zu Hause habe und fast täglich darin lese. Überhaupt packt mich eigentlich diese ganze Physiologie, wie sie hier getrieben wird, nicht so recht, so sehr ich ihre Berechtigung anerkenne[3].» Immerhin fand Miescher in Leipzig einige

Kollegen, welche, wie Boehm, Hüfner und Schmiedeberg, bis zu seinem Tode mit ihm befreundet blieben. Auch Ludwig selbst nahm regen Anteil an den weiteren Fortschritten Mieschers.

Nach Basel zurückgekehrt, vollendete Miescher zunächst eine Arbeit über die Untersuchungen des Hühnereidotters, die er 1869 während seiner Ferien begonnen hatte. Auch hier entdeckte er in den gelben Dotterkugeln größere Mengen Nuklein. Er habilitierte sich 1871 an der Universität als Privatdozent der Physiologie. Seine Habilitationsarbeit behandelte das Thema der Atmungsregulation. Miescher machte auf diesem Gebiet eine Synthese der bis dahin bekannten Arbeiten und konnte mit Hilfe eigener Experimente beweisen, daß der Anstieg der Kohlensäure im Gewebe ein weitaus stärkerer respiratorischer Stimulus als Sauerstoffmangel ist. Nachdem Wilhelm His, der in Basel den Lehrstuhl für Anatomie und Physiologie innehatte, im Jahre 1872 einem Ruf nach Leipzig gefolgt war, wurde diese Professur geteilt und der Lehrstuhl für Physiologie an Miescher übertragen. Miescher wurde der erste Professor der Physiologie in Basel.

Miescher stand seiner Lehrtätigkeit mit gemischten Gefühlen gegenüber. Einerseits schrieb er an Hoppe-Seyler im Juli 1872: «In einer Beziehung hat für mich meine jetzige Stellung etwas Befriedigendes. Äußere Umstände hätten mich dazu führen können, mich ganz auf die physiologische Chemie zu beschränken. Aber wenn auch meine speciellen Arbeiten vielleicht immer vorzugsweise mit chemischen Methoden durchgeführt werden sollten, so sehe ich in der jetzigen Lehrtätigkeit einen angenehmen Sporn, auch im weiteren Gesamtgebiet der Biologie einen freien Überblick zu behalten[3].» Andererseits beklagte sich Miescher wiederholt über die Zeit, welche die Vorbereitung seiner Vorlesungen kostete und über die schlechten Verhältnisse, unter denen seine wissenschaftlichen Untersuchungen vorgenommen werden mußten. Es stand ihm für seine Arbeiten nur ein öffentlicher Korridor zur Verfügung, und das Hilfspersonal bestand aus einem Diener, den er noch mit dem Anatomen, dem Zoologen und dem Dozenten für Pathologische Anatomie teilen mußte. Dennoch schrieb Miescher: «Sie müssen nicht glauben, daß mich mein hiesiger Arbeitskreis nicht befriedigt. Was in unseren kleinen Verhältnissen für unsere Anstalten geschehen kann, das geschieht... es ist nur mein, ich möchte fast sagen, unglückliches Verhängnis, daß ich im Moment, wo eine größere Untersuchung abzuschließen wäre, mich in dieses Joch habe einspannen müssen[3].»

Die Untersuchung, auf welche Miescher anspielte, sind seine im Jahre 1871 begonnenen Arbeiten über das Ei und das Sperma. Seine Lehrtätigkeit nahm Miescher wegen einer angeborenen Gewissenhaftigkeit sehr in Anspruch. So schrieb er im Sommer 1874: «Ich begreife jetzt absolut nicht

mehr, wie ich voriges Jahr neben meinen Spermaarbeiten habe lesen können. Jetzt arbeite ich fast nur für die Vorlesungen und werde doch nie fertig, sondern bleibe gewöhnlich im Rohmaterial der Originalabhandlungen stecken. Eine vollständige übersichtliche Verarbeitung für die lehrhafte Form kommt oft gar nicht recht zustande, fällt mir überhaupt ungeheuer schwer.» Das Jahr darauf meldete er: «Ich habe fast vollständig meiner Vorlesungstätigkeit gelebt, in die ich nun eben einmal hineinwachsen muß, es mag ein Jahr oder 10 Jahre kosten. Meine Tage vergehen vom Morgen bis zum Abend mit dem Zusammenarbeiten des Stoffes, mit der Construction von Vorlesungsapparaten und der Anfertigung von makroskopischen und mikroskopischen Präparaten aller Art.» Trotzdem gab Miescher seine eigenen Untersuchungen nicht auf. Seine Arbeiten mit dem Lachssperma weckten sein Interesse für die Erforschung des Stoffumsatzes im Körper des Rheinlachses während der Entwicklung der Keimstoffe und der Sexualorgane. Es war schon längst bekannt, daß der Lachs, so lange er im Süßwasser lebt, keine Nahrung zu sich nimmt. Er tritt als wohlgenährter Fisch aus dem Meer in den Fluß, steigt in die oberen Stromgebiete auf, eine Wanderung, die Monate dauert, und entwickelt nun hier, auf Kosten der Rumpfmuskulatur, seine Fortpflanzungsorgane, eine Zunahme, die bis zu 25% des Gesamtgewichtes ausmachen kann. Das Interesse Mieschers lag vor allem am Umsatz des Phosphors, der aus der Muskulatur verschwindet und später im Hoden oder Ovar wieder zum Vorschein kommt. Es gelang Miescher bei diesen Untersuchungen, die fettige Degeneration der Rumpfmuskulatur des Rheinlachses während seiner geschlechtlichen Entwicklung auf die verminderte Durchblutung und den dadurch bedingten Sauerstoffmangel dieser Körperteile zurückzuführen. Leider wurden diese Arbeiten Mieschers an einem entlegenen Ort, nämlich im schweizerischen Katalog der internationalen Fischereiausstellung in Berlin, veröffentlicht (1880), so daß sie relativ wenig Beachtung fanden. Miescher selbst betrachtete diesen Aufsatz als vorläufige Mitteilung, die er zu einem späteren Zeitpunkt durch eine Veröffentlichung in einer physiologischen Zeitschrift zu ergänzen gedachte. Leider kam es aber nie zu dieser angekündigten Vervollständigung.

Im Herbst 1876 wurde Miescher von der Regierung der Auftrag erteilt, eine Untersuchung über die Ernährung in der Basler Strafanstalt auszuführen und ein Gutachten darüber zu erstatten. Er bearbeitete auch diese, für ihn völlig uninteressante und unbequeme Angelegenheit mit seiner gewohnten Gründlichkeit und bekam dadurch viele weitere ähnliche Aufträge, die ihn von seinen wissenschaftlichen Problemen ablenkten. «Ich habe mich zu grün gemacht», ruft er verzweifelt aus, «jetzt fressen mich die Ziegen. Enquête über schweizerische Volksernährung, Kochbuch für Arbeiter, Nährstofftafeln für die Landesausstellung, Controversen mit

der Chamer Milk Company, kurz ich bin auf dem besten Wege, zum Zionswächter für die Mägen sämtlicher 3 Millionen Eidgenossen zu werden[3].»

Später lenkte Miescher sein Interesse auf die Probleme der Atmung, welche er schon kurz in seiner Habilitationsarbeit gestreift hatte. Er veröffentlichte Arbeiten über die Atembewegungen und über die Höhenadaption. Letzteres Thema wurde auch von Paul Bert (1833–1886) bearbeitet. Es gelang Bert, zu zeigen, daß die Höhenkrankheit ein Resultat der Anoxämie ist. Miescher hielt diese Adaption des Organismus an den relativen Sauerstoffmangel, während dessen der Körper mit Erhöhung der Hämoglobin-Produktion antwortet, für ein Problem von größter Wichtigkeit, bot sich ihm hier doch eine einzigartige Gelegenheit, die Regulation einer Funktion des Organismus unter physiologischen Bedingungen zu studieren. Im Gegensatz zu dem groben Vorgehen mittels Eingriffen in das Leben der Versuchstiere, welche damals von den Physiologen vielfach durchgeführt wurden, war ein Studium unter «natürlichen» Bedingungen möglich.

Auch die Arbeiten über die Respiration konnten von Miescher nicht vollendet werden. Obwohl viele Aufzeichnungen vorhanden waren, ist es auch den Schülern und Freunden Mieschers nach seinem Tode (1895) nicht gelungen, alle seine Arbeiten zu beendigen. Sie leisteten eine großartige Arbeit beim Zusammenstellen der gefundenen Notizen, es ist aber keinem anderen Forscher möglich, den genauen Gedankengang eines Wissenschafters zu reproduzieren.

Friedrich Miescher erkrankte, noch nicht ganz 50jährig, an einer floriden Tuberkulose der Lungen. Im April 1894 trat er in ein Sanatorium in Davos ein und erlag seiner Krankheit am 26. August 1895. Noch von seinem Krankenbett aus leistete er mittels eines regen Briefwechsels die von seinen Assistenten weitergeführten Arbeiten. Seine Gedanken waren bis zuletzt rege, und er beschäftigte sich sehr aktiv mit Plänen für die Zusammenfassung und Veröffentlichung seines Lebenswerkes, der Erforschung und chemischen Abklärung der Zellfunktionen.

Die Arbeiten Mieschers zur Zellularchemie

Allgemeines

Schon während seines Studiums zeigte Miescher ein reges Interesse an theoretischen Fragen. Er kam dadurch in engeren Kontakt mit seinem Onkel, Wilhelm His, der richtungweisend war für seine weitere Laufbahn und mit welchem er zeitlebens einen aktiven Gedankenaustausch über

seine wissenschaftlichen Ideen und Pläne pflegte. Auch sein Studienobjekt, der Rheinlachs, wurde von His empfohlen; denn als Embryologe hatte sein Onkel schon einige Jahre am Lachs gearbeitet. Da His ein großes Interesse an Zellteilung und Entwicklung des Embryos hatte und außerdem überzeugt war, daß die Fragen der Gewebsentwicklung letztlich auf chemischem Gebiete zu lösen seien, kann es nicht als Zufall gewertet werden, daß Miescher sich gerade dem Studium desjenigen Gebildes, welches die zentrale Rolle in diesem Geschehen einnimmt, gewidmet hat.

Das halbe Jahr, das Miescher zum Studium der Technik der organischen Chemie bei Strecker verbrachte, war auch ausschlaggebend für seine weitere Laufbahn. Strecker hatte schon damals mit Purinkörpern gearbeitet, welche einer der Bestandteile der Kernsubstanz sind, und es ist als sicher anzunehmen, daß Miescher mit diesen Arbeiten vertraut war. Das Studium bei Strecker ermöglichte es Miescher, seine chemischen Analysen in den nächsten 25 Jahren entweder selbst durchzuführen oder wenigstens die Arbeiten seiner Assistenten auf diesem Gebiet zu überwachen.

Ein weiterer Gelehrter, der einen großen Einfluß auf den jungen Friedrich Miescher ausübte, war Felix Hoppe-Seyler. Mieschers erste Arbeit, die zur Entdeckung des Nukleins führte, wurde im physiologisch-chemischen Institut in Tübingen, dessen Vorsteher Hoppe-Seyler von 1861 bis 1872 war, durchgeführt. Hoppe-Seyler war von 1856 bis 1861 Erster Assistent Virchows im pathologischen Institut in Berlin gewesen, daher ist anzunehmen, daß er mit Virchows Ideen über die Zelle und dessen Ansichten über die Zukunft der Histochemie bekannt war. Virchow hatte in den fünfziger Jahren an der Erforschung des Eidotters gearbeitet, vielleicht sogar unter der Mitarbeit Hoppe-Seylers. Es ist daher gut denkbar, daß eine, wenn auch indirekte, Beeinflussung des jungen Mieschers durch Virchow auf dem Wege der Übermittlung durch Hoppe-Seyler zustande gekommen ist. Daß Miescher die Publikationen Virchows kannte, ist als selbstverständlich anzusehen. Ein direkter Kontakt konnte allerdings zwischen den beiden Forschern nicht nachgewiesen werden.

Obgleich Miescher auf eine äußerst aktive 25jährige wissenschaftliche Tätigkeit zurückblicken konnte, sind eigentlich nur wenige Veröffentlichungen von ihm vorhanden. Er wollte die grundlegenden Ergebnisse seiner Arbeiten möglichst vollständig der Öffentlichkeit präsentieren. So schrieb er an seinen Onkel Wilhelm His im Dezember 1869 aus Anlaß der geplanten Veröffentlichung seiner Arbeit über die Eizellen: «Je mehr ich mir die Pläne meiner nächsten Arbeiten zurecht lege, desto mehr drängt sich mir das Bedürfnis auf, den Dingen von einer Anzahl Angriffspunkten aus möglichst ungestört zu Leibe zu gehen, und noch eine Weile der Betheiligung an den Discussionen der Presse auszuweichen. So wie jetzt die Publizistik getrieben wird, würde ich mich, ich fühl es nur zu wohl, in

eine fieberhafte Hast bringen, in welcher, wie ich aus Erfahrung weiß, sowohl der vor mir, als der Weg hinter mir sich jedesmal verdunkelt. Der Faden, an dem man sich weitertastet, ist stellenweise so dünn, daß er bei einer rohen Berührung leicht reißt. Sitz ich einmal darin fest, habe ich vielleicht gar schon da und dort einen Durchblick auf einen von anderer Seite her beleuchteten Hintergrund, so brauche ich nicht so sehr zu fürchten, daß ich aus dem Gleichgewicht kommen werde. Es scheint mir denkbar, daß schon eine frühe Veröffentlichung meiner jetzigen Arbeit mich in eine Discussion über mehr oder minder wichtige Punkte gestürzt und meinen Gang dadurch unterbrochen hätte. Ich wünschte sie daher erst erscheinen zu lassen, wenn ich selber wieder auf dem Platz stände und den Faden wieder in der Hand hätte. Am allerliebsten hätte ich freilich noch länger gewartet; ...[3].»

Im Sommer 1872 schrieb er in einem Brief an Hoppe-Seyler: «Ich bin aber, selbst auf die Gefahr hin, daß mir einer zuvorkomme, der Überzeugung, daß derartige Sachen von vornherein möglichst sicher und mit möglichst klarer physiologischer Orientierung gegeben werden müssen, soweit es eben die Methoden und das Material gestatten. Sonst giebt es nur Confusion, wenn man die Meute auf den zarten Embryo losläßt. Fände ich jetzt das Nuclein, so brächte man mir es nicht aus den Händen wie damals.» Diese Briefstelle zeigt, daß Miescher sich der Gefahren einer verfrühten Veröffentlichung wissenschaftlicher Arbeiten völlig bewußt war. Dieser Übelstand hat sich inzwischen so sehr verschärft, daß heute in der Presse der gröbste Unfug mit wissenschaftlichen Publikationen getrieben wird.

Eigentlich betrachtete Miescher nur seine Arbeiten über die Respiration als teilweise vollendet, weil diese ein relativ leicht übersehbares und umschriebenes Gebiet behandelten. Sicher atmete er auch erleichtert auf, als die für ihn unerfreulichen Arbeiten über die Ernährung in den verschiedenen Anstalten abgeschlossen waren.

Da Miescher die von ihm veröffentlichten histochemischen Arbeiten nur als provisorische Mitteilungen von Resultaten experimenteller Forschung ansah, ist es nicht möglich, seinen Gedankengang über das Wesen der Zellen und der Zellvermehrung diesen Arbeiten zu entnehmen. Man kann mit größter Wahrscheinlichkeit vermuten, daß Miescher, wenn er länger gelebt hätte, zu einer abschließenden Zusammenfassung seiner Zellforschung gelangt wäre. Da dies aber nicht geschehen ist, ist man genötigt, Mieschers Gedanken über diese Probleme aus seinen glücklicherweise zahlreichen Briefen an His und andere Freunde, die nach seinem Tode von diesen veröffentlicht wurden, zu erschließen. In seiner privaten Korrespondenz legte Miescher viel weniger Zurückhaltung zutage als in seinen offiziellen Publikationen; daher ist es möglich, seinen Ansichten von den ersten Schritten auf wissenschaftlichem Gebiet bis zu seinem Tode zu folgen.

Miescher war in erster Linie Physiologe. Da ihn aber die Überzeugung geleitet hat, daß die Chemie die morphologische und physiologische Forschung ergänzen muß, um ein vollständiges Bild über die Lebensvorgänge zu gewinnen, sind die meisten seiner Arbeiten biochemischer Natur gewesen. Er schrieb als Erklärung seiner selbstgestellten Aufgabe im Juni 1876 an seinen ehemaligen Lehrer Hoppe-Seyler: «Ich verfolgte von Anfang an die Aufgabe, zu zeigen, daß die Histologie, wenn es sich einmal um die Erforschung der Structurelemente selbst, nicht nur um ihre anatomische Anordnung handelt, zunächst auf chemischer Basis weitergebaut werden muß, und zwar nicht bloß mit Gòld- und Osmiumfärbungen. Vieles, was nach unwesentlichen (optischen) Eigenschaften auseinander oder zusammengeworfen wird, muß die Chemie anders gruppieren und auffassen lehren, und ich zweifle nicht daran, daß eine Menge verwickelter Verhältnisse sich dann mit der Zeit vereinfachen, paradoxe Widersprüche sich auflösen werden[3].» Es zeigt sich hier, wie auch an anderen Orten seiner Briefe, eine gewisse Intoleranz gegenüber den Histologen der damaligen Zeit, die hauptsächlich mittels verschiedener Färbungen Form und Gestalt der Zellen untersuchten und deren Funktionen auf Grund der unterschiedlichen Affinität zu den benutzten Farben erklärten. Mieschers Meinung, daß die Histochemie die logische Ergänzung der Morphologie sei, wird heute von den meisten Histologen geteilt und wurde auch schon zur damaligen Zeit von Forschern wie Virchow und His propagiert.

Miescher leistete keinen eigentlichen Beitrag zu der Methodik der Histochemie. Es war sein Bestreben, die zu untersuchenden chemischen Verbindungen so rein wie möglich darzustellen. Die analytischen Methoden, die er dazu benutzte, waren schon längere Zeit bekannt, so die Behandlung des Materials mit verschiedenen Säuren und Alkalien, die verschiedenen Extraktionen und die Kristallisationen. Eines der besten Hilfsmittel, welches er bei der Untersuchung der Kerngebilde verwandte, war die von Willy Kühne (1837–1900) ausgearbeitete Methode der Eiweißverdauung durch Fermente.

Allerdings war Miescher auch gelegentlich ungeduldig über die monotone Arbeit der chemischen Analyse. So schrieb er im Juni 1876 an His: «Was sagst Du dazu, daß ich, um diese paar Bagatellen herauszubringen, 2 Monate lang, Sonntag und Werktag täglich 8–10 Stunden fast ausschließlich daran arbeite. So eine Fettbestimmung mit Analysen von Extract und Rückstand ist eine Sache von vielleicht vierzig strengen Arbeitsstunden. Dabei ist es eine Fabrikarbeit; je weniger geistige Thätigkeit dabei, je weniger man an die Bedeutung seiner Arbeit denkt, um so besser geräth sie[3].» An seinen Freund Boehm schrieb er im Oktober des

gleichen Jahres: «Ich selbst befinde mich vielleicht in noch höherem Grade, als Sie im Stadium der Fabrikarbeit. Wo ich immer hinschaue, thürmt sich vor mir ein Berg von quantitativen Analysen, als einzig verläßliche Basis, um weiterzubauen... Immer wieder frage ich mich, ob die Sache nicht anders anzupacken sei mit dieser Histochemie, und immer wieder komme ich auf meine Phosphor-, Fett- und andere Bestimmungen zurück, als notwendige Control- und Versicherungsanstalt gegen mikroskopische Täuschung[3].»

Trotz dieser zeitweiligen Ungeduld führte Miescher seine chemischen Untersuchungen gewissenhaft durch. Er fand keinen anderen Ausweg als die gewissenhafte und möglichst vollständige chemische Zerlegung und Analyse der Zellenelemente, um der physiologischen Natur dieser Verbindungen näherzukommen. Seine Ausdauer wurde schließlich mit der Entdeckung und teilweisen Abklärung der Nukleinsäure und des Proteins belohnt.

Die Entdeckung des Nukleins

Die erste Arbeit Friedrich Mieschers trug den Titel «Über die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen». Obgleich die Untersuchungen schon im Herbst 1869 beendet waren, wurde sie erst 1871 in «Hoppe-Seylers Medicinisch-chemischen Untersuchungen» (Heft IV) publiziert. Die Anregung zu dieser Untersuchung kam von Hoppe-Seyler, und die Arbeiten selbst wurden in seinem Institut in Tübingen ausgeführt. Das Material, die Eiterzellen, mußte Miescher mühsam aus Verbänden der chirurgischen Klinik auswaschen. Reiner Abszeßeiter, der für ihn ideal gewesen wäre, stand ihm während dieser Untersuchung nicht zur Verfügung.

Da er Material hatte, das aus reinen Zellen bestand, interessierte er sich vor allem für die chemischen Baustoffe der Zellkerne. Um den Inhalt der Kerne möglichst rein zu erhalten, verwendete Miescher nebst Säurebehandlung und anderen chemischen Methoden die schon von Kühne beschriebene Technik der Eiweißverdauung durch Pepsin, ein Ferment, das er aus Schweinemagen extrahierte. Er entdeckte in dem nach Extraktion der Lipoide mit Alkohol gefundenen Rückstand ein saures, stark phosphorhaltiges Produkt, welches sich anders als das damals schon bekannte Lecithin verhielt. Miescher nannte diese Verbindung «Nuclein».

In seiner Arbeit schreibt er darüber: «Nach Versuchen an anderweitigen Geweben, über die ich binnen Kurzem berichten werde, ist es mir nun wahrscheinlich, daß eine ganze Familie von solchen, unter einander etwas abweichend phosphorhaltigen Körpern auftauchen wird, die vielleicht als

Gruppe der Nucleinkörper den Eiweißkörpern ebenbürtig gegenübergestellt zu werden verdienen. Ich kann mich dem Gedanken nicht verschließen, daß hier sich die wesentlichste physiologische Leistung des Phosphors in den Organismen enthüllt. Ich denke dabei namentlich an die bekannte merkwürdige Thatsache, daß der Phosphor in den Pflanzen immer vorzugsweise oder fast ausschließlich an der Wachsthumsgrenze sich anhäuft; ist ja doch das Auftreten der Kerne hier wesentlich auf die wachsenden Theile, auf die in Vermehrung begriffenen Zellen beschränkt.» Miescher hatte also das Wesentliche der von ihm gefundenen Verbindung erkannt, eine Tatsache, die er nicht mehr aus den Augen verlor und die auch für seine späteren Arbeiten maßgebend war.

Da es sich bei der Entdeckung des Nukleins um etwas ganz Neues in der Zellchemie handelte, zögerte Hoppe-Seyler zunächst mit der Veröffentlichung von Mieschers Arbeit. Er wiederholte einen großen Teil der Untersuchungen in seinem Laboratorium, um schließlich doch zum gleichen Resultat zu kommen wie sein Assistent. Miescher schrieb darüber an Hoppe-Seyler (1870): «Ihre Zweifel hinsichtlich der phosphorhaltigen Kernstoffe kamen mir nicht unerwartet; hatte ich doch einen Theil der Versuche nicht in Ihrem Laboratorium gemacht. Ich würde aber erst dann anfangen nach Quellen eines Irrthums auf meiner Seite zu suchen, wenn gezeigt würde, daß in den wirklich isolirten, gewaschenen Kernen die Menge der bei der Veraschung gefundenen Basen genügt, um die beim Verbrennen mit Soda und Salpeter gefundene Phosphormenge zu binden[3].»

Diese Äußerung zeigt, daß Miescher ein großes Zutrauen zu der Genauigkeit seiner experimentellen Untersuchungen hatte. Hoppe-Seyler anerkannte dann auch die Richtigkeit der Beobachtung des Basler Forschers, und so wurde seine Arbeit nun doch, zwei Jahre nach ihrer Beendigung, von Hoppe-Seyler mit folgender Bemerkung veröffentlicht: «Die Untersuchungen, welche Hr. Miescher in dieser Abhandlung schildert, sind im Tübinger Schloßlaboratorium von Herbst 1868 bis Herbst 1869 ausgeführt und mir kurz darauf zur Veröffentlichung in diesem Hefte übergeben, dessen Erscheinen durch mehrere unvorhergesehene Umstände sehr verzögert ist.» In demselben Heft erschienen auch noch weitere Arbeiten über das Nuklein, welche von Hoppe-Seyler inspiriert worden waren, sowie eine weitere Untersuchung Mieschers über das Kerngebilde im Dotter des Hühnereies.

Die Entdeckung des Nukleins war der Beitrag, der Mieschers Namen in die Geschichte der Zellchemie eingehen ließ. Er hat damit als erster die Bedeutung der phosphorhaltigen Verbindung im Kernmaterial erkannt und damit eine für das Verständnis der Zellbiologie wichtige Forschungsrichtung begründet.

Der Dotter des Hühnereies

Die Untersuchungen über das Hühnerei wurden von Miescher in den Monaten September und Oktober 1869 in Basel gemacht. Die Arbeit wurde unter dem Titel «Die Kerngebilde im Dotter des Hühnereies» gleichzeitig mit der obenerwähnten Arbeit über die Eiterzellen in «Hoppe-Seylers Medicinisch-chemischen Untersuchungen» (Heft IV, 1871) veröffentlicht.

Die Aufgabe dieser Untersuchung war die Erforschung der weißen Dotterkügelchen. Miescher benutzte die gleiche Methode der Isolierung des Inhalts der Dotterkügelchen, die er schon bei den Eiterzellen erprobt hatte. Er versuchte zuerst das Material aus einer Salzlösung und aus einer salzsauren Lösung abzufiltrieren, was ihm aber nicht gelang. Nachher griff er wieder zur enzymatischen Verdauung und konnte so einmal mehr Nuklein entdecken.

Er versuchte diese Tatsache zu verwenden zur Stützung der Hisschen Hypothese, daß die Dotterkörner, in welchen das Nuklein gefunden wurde, aus dem Zerfall großer Kerne entstehen. Diese Hypothese konnte angesichts der einige Jahre später namentlich von Eduard Ad. Straßburger (1844–1912) veröffentlichten Arbeiten über die Zellteilung nicht mehr aufrechterhalten werden. Miescher selbst kam in späteren Jahren zum Schluß, daß das Nuklein in den Dotterkügelchen als Reservesubstanz für den Kernaufbau anzusehen sei und daß sich dieses Nuklein sogar von den Kernnukleinen chemisch unterscheide. Der Satz: «Was bei der Eiterzelle wahrscheinlich war, ist hier unzweifelhaft: der Phosphorgehalt der albuminoiden Substanz ist ein scharfes Kriterium des Kernes gegenüber dem Zellkörper» aus seiner Arbeit über das Hühnerei kann in diesem Zusammenhang nur als bedingt richtig angesehen werden.

In den Bemerkungen, die gleichzeitig mit der erwähnten Arbeit an Hoppe-Seyler geschickt, aber nicht mitgedruckt wurden, offenbart sich das Interesse Mieschers am Stoffwechsel und am Aufbau des Nukleins. Er stellte sich folgende Fragen: «Wie verhalten sich aber im Thierleib die Nucleine zu den echten Albuminaten? Ist die Bildung des Nucleins aus dem Eiweiß der Gewebe möglich, so haben wir einen synthetischen Vorgang, analog der Entstehung des Hämoglobins. Oder beruht aller Verkehr dieser Stoffe im thierischen Gewebe auf Zufuhr von außen? Dann erwächst der Verdauungsphysiologie eine neue Aufgabe[4].» Die Beantwortung dieser Fragen beschäftigte Miescher während des Restes seines Lebens. Sie waren der Anlaß zur Untersuchung der Biologie des Rheinlachses.

Die Entstehung der Nukleinsäuren ist auch heute noch nicht geklärt. Daß es sich hier um einen körpereigenen Aufbauprozeß handelt, ist ziemlich sicher, so daß die zweite Frage Mieschers heute verneint werden muß.

Im großen ganzen handelt es sich bei Mieschers Untersuchung des Hühnereidotters um eine von His inspirierte Arbeit, die Miescher dazu benutzte, die Hypothese seines Onkels zu stützen und gleichzeitig Nuklein wieder darzustellen.

Die Lachsspermatozoen

Im Anschluß an seine Arbeit über den Eidotter untersuchte Miescher das Sperma des Rheinlachses und verglich es mit dem Sperma anderer Tierarten. Diese Arbeit erschien 1874 unter dem Titel «Die Spermatozoen einiger Wirbelthiere» in den «Verhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft in Basel» (Bd. VI, Heft 1, S. 138–208).

Da zu Mieschers Zeiten der Rheinlachs in Basel in großen Quantitäten gefangen wurde, nahm er diese Gelegenheit wahr, um die Spermatozoen dieser Tiere, aus der sogenannten Lachsmilch, in möglichst reiner Form zu erhalten. Ein weiterer Umstand, welcher das Studium der Fischspermatozoen erleichterte, ist die Tatsache, daß bei diesen Tieren kein Sekret anderer Drüsen dem Sekret der Testikel beigemischt ist, so daß die Spermatozoen der Fische in einer verdünnten Salzlösung erhalten werden können. Die grundlegende Voraussetzung aller chemischen Arbeiten, Material in einem einfachen Gemisch zur Untersuchung zu bekommen, war in diesem Falle weitgehend erfüllt. Es ist anzunehmen, daß auch dieses Studienobjekt von His vorgeschlagen wurde, welcher schon einige Erfahrungen mit dem Rheinlachs hatte.

Das Ziel der Untersuchungen der Spermatozoen war, neben der chemischen Abklärung der Kernsubstanz, die Erfassung der Morphologie dieser Gebilde. Außer den Spermatozoen des Rheinlachses untersuchte Miescher auch die Morphologie der Spermatozoen anderer Knochenfische, die Samenzellen des Karpfens und des Hechtes sowie das Sperma des Frosches und des Stieres.

Bei der Untersuchung der Morphologie der Spermatozoen gelang es Miescher, biochemische Methoden und Mikroskopie in äußerst fruchtbarer Weise zu kombinieren. Er konnte daher die drei Abschnitte der Spermatozoen identifizieren: Kopf, Zwischenstück und Schwanz. Er lieferte Zeichnungen verschiedener Spermatozoen, welche die Morphologie dieser Gebilde genau darstellen. Miescher rektifizierte vor allem frühere Auffassungen über die Natur der Spermatozoenschwänze.

Bei seinen chemischen Untersuchungen der Samenzellen der verschiedenen Tierarten gelang es Miescher, außer dem schon bekannten Nuklein eine zweite, sehr stickstoffreiche organische Base zu entdecken, welche

in einer salzartigen Verbindung mit dem Nuklein stand. Er nannte diese Base «Protamin» und wies darauf hin, daß diese nur im reifen Lachssperma enthalten war, nicht aber im Sperma unreifer Tiere oder im Sperma der anderen Tierarten, die er untersuchte. Miescher ahnte auch den Puringehalt des nukleinsauren Protamins, denn es gelang ihm, aus diesem eine Xanthinreaktion zu bekommen.

Miescher vermochte die empirische Formel sowohl des Nukleins, das nach einem späteren Vorschlag Richard Altmanns (1852–1900) «Nukleinsäure» genannt wurde, als auch diejenige des Protamins aufzustellen. Kurz vor seinem Tode gelang es ihm noch, die Vorstufen des Protamins, welche er «Kernalbuminosen» nannte, im unreifen Sperma des Lachses zu entdecken. Diese Kernalbuminosen wurden später von Albrecht Kossel (1853 bis 1927) intensiv untersucht und nach ihm «Histone» genannt.

Außerdem machte Miescher Überlegungen über eventuell in der Samenflüssigkeit vorhandene Fermente. Er interessierte sich aber hauptsächlich für die Befruchtung und schrieb darüber in seiner Arbeit: «Sofern wir überhaupt annehmen wollten, daß eine einzelne Substanz als Ferment oder auf irgend eine andere Art, etwa als ein chemischer Reiz, die specifische Ursache der Befruchtung sei, so müßte man ohne Zweifel vor allem an das Nuclein denken.»

Er äußerte sich auch über Fragen der Genetik, welche in seiner Arbeit angedeutet wurde. Miescher stellt fest, daß zwischen dem Samen und dem Ei eine weitgehende Äquivalenz besteht: «Es vererben sich auf die Frucht die allerverschiedensten Eigenthümlichkeiten vom Vater wie von der Mutter, bald mehr vom Einen, bald vom Andern, in unendlicher Mannigfaltigkeit und zahllosen Abstufungen.» Es ist nicht anzunehmen, daß Miescher die Arbeiten von Gregor Mendel (1822–1884), die zunächst keine Beachtung fanden und erst 1900 wiederentdeckt wurden, kannte. Die Untersuchungen Mendels waren die ersten richtigen Experimente der modernen Genetik. Mendel vermochte nach seinen Experimenten mit Pflanzen, die heute allgemein bekannten Gesetze der Vererbungslehre aufzustellen. Wären Miescher diese Arbeiten bekannt gewesen, so hätte er ziemlich sicher versucht, diese Erkenntnisse auf die Vererbung bei Tieren zu übertragen.

Miescher kannte aber die Ansichten des schweizerischen Histologen und Embryologen Rud. Albert Koelliker (1817–1905) in Würzburg, welcher den Zellkern als Träger der Vererbung betrachtete. Mieschers Auffassungen über die Vererbung können daher als eine Erweiterung von Koellikers Ideen bezeichnet werden.

Eine weitere Tatsache, die Miescher voraussah und die sich erst in neuester Zeit, wenn auch noch nicht vollständig, bewahrheitet hat, ist die, daß der Befruchtungsvorgang nicht so sehr ein chemisches Geschehen,

sondern eher einen physikalischen Bewegungsvorgang darstellt. Dieser war nach seiner Auffassung von der Zusammensetzung der Chromosomen – eine Bezeichnung, die er natürlich noch nicht kannte – und der Relation der einzelnen Stellen der Chromosomen zueinander sowie der Form, Größe und Lage des Ganzen, abhängig. Dieser Gedanke war schon in den Bemerkungen zu seinen ersten Arbeiten über die Spermatozoen (1874) veröffentlicht worden, also zu einer Zeit, in der die Arbeitsmethoden der Stereochemie im heutigen Sinne noch in weiter Ferne lagen.

Auch den Vorgang der Reduktionsteilung scheint der Basler Forscher geahnt zu haben. Er schrieb darüber an seinen Freund Prof. Boehm im Mai 1872: «Wenn nun der Begriff des Eies gegenüber der gewöhnlichen Zelle darin bestände, daß aus der Reihe der Factoren, welche die active Anordnung bedingen, ein Glied herausgenommen ist? Denn sonst finden sich all eigentlichen Zellenstoffe im Ei. Bei der Reifung des Eies zersetzt sich in ihm das Protamin unter Bildung von N (Hungerzustand, ungenügender Blutzutritt) und wir haben die sonst intacte Maschine stillgelegt, weil eine Schraube fehlt. Das Spermatozoon fügt diese Schraube wieder ein und vervollständigt die active Anordnung. Mehr braucht es aber nicht. An diesem Punkte ist der chemisch-physikalische Ruhezustand nun gestört, fängt die Maschine wieder an zu arbeiten, jede Zelle liefert Protamin für ihre Nachbarzellen und so breitet sich die Bewegung nach bestimmten Gesetzen aus.»

Wenn man diese Bemerkungen im heutigen Sinne interpretieren wollte, so könnte man sagen, daß Miescher den haploiden Zustand des Eies beschrieb, welcher durch den Zusatz des, gleichfalls haploiden, Chromosomensatzes des Spermatozoons ergänzen wird. Eine Kombination beider Gameten führt zur Wiederherstellung der vollständigen Zelle, die nun ihre Aufgabe als Ausgangspunkt der embryonalen Entwicklung aufnehmen kann. Obwohl Miescher noch nicht sämtliche Grundlagen, die zu dieser Interpretation nötig sind, kannte, so vermochte er doch den Befruchtungsvorgang richtig zu beschreiben, eine Leistung, die seinem biologischen Verständnis ein hervorragendes Zeugnis ausstellt.

Auch im Zusammenhang mit seinen Untersuchungen am Sperma zeigt sich Mieschers Widerstreben, Unvollständiges zu veröffentlichen. Er schrieb darüber im Februar 1874, nach Abschluß seiner ersten Spermaarbeit, an His: «Ich bleibe aber dabei, daß man derartigen Arbeiten entweder rein Nichts geben darf, oder aber Alles als zusammenhängendes Ganzes. Belege und Schlüsse, Beschreibendes und Deduction, nichts kann ohne das andere bestehen. Die physiologische Chemie besteht aus einem solchen Haufen zusammenhängender Facta, daß es wenig Sinn hat, noch mehr Häckerling hinzuthun zu wollen. Es ist im Interesse des Wohlbehagens zu bedauern, daß mir die unbefangene Freude an den einzelnen ge-

fundenen Thatsachen so abhanden kommt, aber ich kann es nun einmal nicht ändern[3].» Dies sind Gedanken, die sich auch moderne Forscher zu Herzen nehmen könnten.

Posthumes (herausgegeben von A. Schmiedeberg)

Während seiner weiteren Laufbahn beschäftigte sich Miescher mit weiteren Untersuchungen über das Lachssperma und über die Spermiogenese. Diese Arbeiten wurden durch seine Lehrtätigkeit, seine Ernährungsgutachten und seine Studien über die Höhenphysiologie wiederholt auf längere Zeit unterbrochen. Er kam vor seinem Tode nicht mehr dazu, die Ergebnisse dieser langjährigen Arbeit zu veröffentlichen, und so blieb es seinem Freund Oswald Schmiedeberg (1838–1921), dem bekannten Straßburger Pharmakologen, überlassen, nach den hinterlassenen Aufzeichnungen und Versuchsprotokollen die Arbeit «Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch, von Dr. F. Miescher» in dem von ihm redigierten «Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie» (Bd. 37, 1896) herauszugeben.

Die Publikation besteht hauptsächlich aus der Zusammenstellung von experimentellen Daten, die vom Autor zu einem späteren Zeitpunkt im Zusammenhang mit seinen früheren Arbeiten als deren Ergänzung und Vervollständigung hätten veröffentlicht werden sollen. Diese Aufzeichnungen enthalten unter anderem auch Ergebnisse von Untersuchungen des unreifen Spermas und den Vorstufen des Protamins. Es ist offensichtlich, daß Miescher versuchte, die Samenzelle restlos chemisch abzuklären.

Es zeigt sich in dieser Arbeit, daß Miescher schon großen Fortschritt in der Abklärung der Spaltprodukte der Salmonukleinsäure gemacht hatte, und es ist anzunehmen, daß Miescher diese Arbeiten zu einem erfolgreichen Ende hätte führen können.

Rückblick

Miescher erkannte die Bedeutung der Histochemie für die zukünftige Erforschung der Zellen und des Lebens in ihrem vollen Ausmaße. Er schrieb darüber an His, 1893, zwei Jahre vor seinem Tode: «Natürlich weiß ich so gut wie irgend Jemand, daß meine Histochemie nur eine erste Vorarbeit für eine zukünftige Biochemie ist. Was ich analysire, hat ja gerade die wesentlichsten chemischen Wirkungskräfte und Eigenschaften nicht mehr, auf denen das Spiel des Lebens beruht. Aber die gröbere chemische Differenz dieser Capita mortua ist eben doch die erste Vorbe-

dingung, die erste Grundlage, an die alle weitergehenden Vorstellungen, deren in meinem Hirnkasten mehr als mir lieb ist, herumschwirren, angeknüpft werden können[3].»

Daß er auf Grund deduktiven Denkens, zum größten Teil aufbauend auf seinen eigenen Beobachtungen, zu einem Schlusse kam, der auch heute noch anerkannt ist, beweist folgende Bemerkung in einem Brief an His im Dezember 1892: «Es ist deshalb überhaupt überflüssig, aus der Ei- oder Spermazelle, oder der Zelle überhaupt eine Vorrathskammer zahlloser chemischer Stoffe zu machen, deren jeder Träger einer besonderen erblichen Eigenschaft sein soll (de Vries Pangenesis). Protoplasma und Kern, daß muß ich aus meinen Untersuchungen annehmen, bestehen nicht aus zahllosen Stoffen, sondern aus ganz wenigen chemischen Individuen, von allerdings vielleicht sehr complizirtem chemischem Bau[3].»

Seine Gedanken über Sperma und Vererbung, ausgedrückt in einem Brief an His im Oktober 1893, betreffen ein Grenzgebiet der molekularbiologischen Forschung: «Die Continuität liegt nicht nur nicht in der Form, sie liegt auch tiefer als das chemische Molecül, sie liegt in den constituirenden Atomgruppen. In dem Sinne bin ich Anhänger der chemischen Vererbungslehre à outrance. Aber man darf sich dabei erinnern, daß die Eigenthümlichkeiten der chemischen Verbindungen auf Natur und Intensität der Atombewegungen beruhen, und daß in diesen leicht zersetzlichen biologischen Stoffen die intramoleculären Atombewegungen eine im Vergleich zur Trägheit des Gesammtmolecüls besonders große Intensität und Selbständigkeit haben, daher eben die Zersetzlichkeit[3].»

Diese Gedanken zeigen eine außergewöhnliche Einsicht in das Wesen der Materie im allgemeinen sowie auch ein Verständnis biologischer Vorgänge, welche zu Mieschers Zeiten noch der experimentellen Grundlage entbehrten. Diese Basis steht uns heute, 70 Jahre später, zur Verfügung. Ein großer Teil seiner Hypothesen konnte bis jetzt schon bestätigt werden, oder es ist eine Bestätigung in naher Zukunft zu erwarten.

Wenn man auf die Arbeiten und die Hypothesen Mieschers zurückblickt, so muß man erkennen, daß es möglich ist, auch auf einer relativ schmalen theoretischen Grundlage mit eigenen Experimenten aufzubauen. Mittels eines scharfen biologischen Denkens kann es gelingen, eine gute allgemeine Einsicht in die Lebensvorgänge zu bekommen.

Die an Miescher anschließende Forschung

Viele Forscher haben sich auch schon zu Mieschers Lebzeiten mit der Analyse der Nukleinsäuren und des Protamins beschäftigt. Es gelang vielen Wissenschaftern, insbesondere Hoppe-Seyler, Nukleinsäure aus

Hefe und andern tierischen und pflanzlichen Teilen darzustellen. Den größten Beitrag zur Abklärung der Kernstoffe, aufbauend auf Mieschers Arbeiten, leistete Albrecht Kossel.

Es gelang Kossel, bei seinen Untersuchungen (von 1879 an), die Purinkörper nach hydrolytischer Spaltung des Hefenukleins zu identifizieren. Die Purine waren schon vorher von anderen Chemikern analysiert worden, sie wurden aber von diesen nicht in Zusammenhang mit der Kernsubstanz gebracht. So wurde die Harnsäure schon 1776 von Carl Wilhelm Scheele (1742–1786), das Xanthin 1817 von William Marcet, das Hypoxanthin 1850 von Scherer, einem Schüler Liebigs, und das Guanin von B. Unger (1844) entdeckt. Auch der Lehrer Mieschers, Adolf Strecker, befaßte sich mit Untersuchungen über das Xanthin, das Hypoxanthin und die Harnsäure. Ebenso beschäftigte sich Emil Fischer (1852–1919), der Vater der Stereochemie, mit der Aufklärung der Struktur der Purinkörper.

Die Pyrimidine, weitere Bestandteile der Nukleinsäure, Urazil, Thymin und Zytosin, wurden von Albrecht Kossel als erstem entdeckt. Kossel gelang es, aus den Nukleinsäuren der Hefe und verschiedener tierischer Organe alle obengenannten Purin- und Pyrimidinbasen darzustellen. Kossel brachte durch seine Arbeiten unsere Kenntnisse über das Nuklein einen großen Schritt vorwärts. Er vermochte auch darauf hinzuweisen, daß ein weiterer Bestandteil des Nukleins existiert und daß es sich um ein Kohlehydrat handelt.

Dem russischen Arzt und Chemiker Phoebus Aaron Levene (geb. 1869) und seinen Mitarbeitern gelang es, den Beweis zu erbringen (1909), daß es sich bei diesem Kohlehydrat um eine bisher unbekannte Pentose, die d-Ribose, handeln müsse. Später gelang es, noch die Desoxyribose zu identifizieren. Levene wies auch noch darauf hin, daß die Nukleinsäuren aus Struktureinheiten einer Verbindung Purin- oder Pyrimidinbase-Pentose-Phosphorsäure, den sogenannten Mononukleotiden bestehen, welche entweder einzeln oder als Polynukleotide in der Natur gefunden werden. Auch Feulgen stellte 1918 eine Strukturformel für die Nukleinsäure auf. Damit ist die engere Aufgabe auf chemischem Gebiet, die sich Miescher gestellt hatte, von den genannten Autoren gelöst worden.

Auch das Verständnis der Biologie der Zelle hat, seit Mieschers Zeiten, einen großen Fortschritt gemacht. Der belgische Zytologe Edouard van Beneden (1845–1910) konnte zeigen, daß die Anzahl der Chromosomen in jeder Zelle eines Organismus die gleiche ist. Er bewies ferner, daß bei der Entstehung der Gameten eine Reduktion dieser Chromosomen eintritt. Die Arbeit van Benedens «La maturation de l'œf, la fécondation et les premières phases du développment embryonnaire des mammiferes» erschien 1875 im «Bulletin de l'Académie Royal des Sciences de Belgique». Im Jahre 1894 stellte Strasburger fest, daß die Anzahl der Chromosomen

in den «Sporophyten» die Hälfte der Chromosomen der «Gametophyten» ist.

August Weisman (1834–1914) entwickelte die Idee des Keimplasmas und stellte fest, daß die Vererbung von diesem abhängt. Da die Spermatozoen, wie Miescher bewiesen hatte, zu 95% aus Nukleoproteiden bestehen, lokalisierte Weisman das Keimplasma in die Zellkerne. Weisman erkannte die Chromosomen als Träger der Heredität und konnte auf Grund von theoretischen Überlegungen den Vorgang der Meiose voraussagen. Im Anschluß an Weismans Arbeiten und mit der Wiederentdeckung der Untersuchungen Gregor Mendels entwickelte sich in diesem Jahrhundert eine neue Wissenschaft: die Genetik. Da die Chromosomen hauptsächlich aus Desoxyribonukleinsäure bestehen, ist die Genetik dem Entdecker des chemischen Substrates der Vererbung, Friedrich Miescher, zu bleibendem Dank verpflichtet. Es ist interessant, in diesem Zusammenhang zu bemerken, daß die Ideen Mieschers über die Befruchtung und die Vererbung weitgehend bestätigt wurden.

Zusammenfassung und Ausblick

Miescher entdeckte die Nukleinsäure und das Protamin bei seinen Untersuchungen der Eiterzellen, des Eidotters und des Lachsspermas. Obwohl es ihm nicht gelang, die Nukleinsäuren und das Protamin chemisch, physiologisch und genetisch restlos zu analysieren – eine Aufgabe, die auch heute, fast 70 Jahre nach seinem Tode, noch nicht ganz gelöst ist – so liegt sein Verdienst doch darin, den Grundpfeiler einer neuen Forschungsrichtung gelegt zu haben. Die Bedeutung von Friedrich Miescher für die moderne Zellforschung liegt darin, daß er als erster das Substrat entdeckte, welches als die eigentliche Kernsubstanz des Lebens und der Vererbung angesehen werden kann. Er eröffnete damit denjenigen Forschern, welche sich der wissenschaftlichen Ergründung des Lebens widmen, ein völlig neues Gebiet, das uns schon heute viele Erkenntnisse geliefert hat und das zweifellos in der Zukunft noch reichere Früchte tragen wird.

Miescher war sich der Größe seiner selbstgestellten Aufgabe voll bewußt, wie folgender Passus zeigt: «Die Lösung dieser Fragen wird uns noch wenig lehren über die specielle Rolle der Nucleine in den Lebensvorgängen der Zellen. Aber wenn es sich herausstellen sollte, wie es jetzt den Anschein hat, daß zwischen Kern und Protoplasma ein tieferer, trotz mancherlei Abweichungen im Ganzen, bei allen Organismen übereinstimmender chemischer Gegensatz sich findet, so würde uns dies doch das noch so ferne Verständnis der Bedeutung histologischer Structurelemente um

einen Schritt näher rücken. Der Begriff des Kernes wird von Äußerlichkeiten losgelöst werden können, die bloß Schlüsse per analogiam erlauben, wie Form, Größe, Lichtbrechung, Löslichkeitsverhältnisse; man wird die Kernnatur fraglicher Gebilde an solchen Eigenschaften erkennen können, die in einem tieferen Zusammenhang mit ihren physiologischen Leistungen stehen[3].» Dies ist auch das bisher erst zum Teil verwirklichte Bestreben der modernen Molekularbiologie.

Miescher erkannte auch die ungenügende Zeit, die ihm für seine wissenschaftliche Tätigkeit zur Verfügung stand. Er schrieb darüber schon im Jahre 1877, kurz nach Beginn seiner Laufbahn: «Freilich werde ich ewig mit den Beobachtungen den Ideen nicht nachkommen, und schließlich die Früchte durch Andere pflücken lassen[3].» Dieser Satz ist eine gute Charakterisierung von Mieschers Laufbahn. Denn in der Tat gelang es ihm nicht, seine Ideen zu verwirklichen. Während er 1894 krank in Davos lag, deutete er seine Publikationspläne in einem Brief an His an. Er wollte eine Reihe von Elementaranalysen der Nukleinsäuren sowie chemische und morphologische Angaben über die Spermatozoen des Lachses veröffentlichen, außerdem Analysen des Protamins, und schließlich wollte er noch eine Mitteilung über einen Kristallisationskörper machen, welchen er, analog Kossels Thymin, aus Lachsnukleinsäure hergestellt hatte. Diese Pläne konnten von seinen Freunden nach seinem Tode leider nur zum Teil realisiert werden.

Daß Miescher nicht in erster Linie an der genauen chemischen Analyse der Zellelemente interessiert war, sondern das Hauptgewicht auf deren physiologischen Funktionen legte, geht aus einem im Jahre 1870 an Hoppe-Seyler gerichteten Brief hervor: «Ich sehe mit Vergnügen aus Ihrem letzten Briefe, daß Sie an dem Eiernuclein Interesse finden, und wiederhole deshalb nochmals meine Frage, ob Sie vielleicht geneigt wären, die Untersuchung seiner Zersetzungsprodukte zu übernehmen, Sie würden mir damit einen großen Gefallen thun. Ich glaube, daß der Physiologe der Wissenschaft einen größeren Dienst thut, wenn es ihm für präcise, rein chemische Probleme gelingt, völlig erprobte Fachmänner zu gewinnen, als wenn er mit seinen unvollkommeneren Fachkenntnissen sich daran abmüht. Leider sind so wenige Physiker und Chemiker geneigt, sich aufzuopfern für die Bewältigung von Aufgaben, deren Bedeutung mehr auf dem Gebiet der angewandten als auf dem der reinen Disciplin liegt[3].» Miescher hätte sich offensichtlich heute, im Zeitalter des «teamwork», sehr wohl gefühlt. Gleichzeitig zeigen diese Sätze auch eine eher bescheidene Einschätzung seiner eigenen Fähigkeiten als Chemiker.

Das Verständnis des Lebens und der Lebensvorgänge, ein Anliegen, welches schließlich jeder Forschung auf biologischem Gebiet zugrunde liegt, wird uns möglicherweise nie vollkommen gelingen. Dieses Verständ-

nis kann nur dadurch gewonnen werden, daß eine große Anzahl von Wissenschaftern zu verschiedenen Zeiten einen kleinen Beitrag dazu liefert. Mieschers Beitrag zum Verständnis der Biologie der Zelle besteht darin, daß er seinen Nachfolgern den Ausgangspunkt eines neuen Weges zeigte, der uns einen großen Schritt näher an das Verstehen der Lebensvorgänge gebracht hat.

Kossel und Levene haben die chemische Konstitution der von Miescher entdeckten Nukleinsäure abgeklärt. Es konnte später von vielen Forschern gezeigt werden, daß die Desoxyribonukleinsäure auf die Chromosomen beschränkt ist und daß diese mit ihren Genen den Sitz der Vererbung darstellt. Dieser Gedanke wurde auch schon von Miescher als Hypothese geäußert. Die chemischen Untersuchungen vermochten auch zu zeigen, daß dieses Nukleoproteid ein Hauptbestandteil der Viren ist, die heute im Vordergrund medizinischer Forschung stehen. Auch die Tatsache, daß die Vererbung und Varietät, wie Miescher vermutete, eine Funktion der Lage der einzelnen Bruchstücke der Chromosomen ist, wurde in der Neuzeit weitgehend bestätigt.

Es ist heute noch nicht möglich, die Resultate, welche die zukünftige Erforschung der Chromosomen und deren Bestandteile bringen wird, vorauszuahnen. Eines steht aber fest: Die Entdeckungen und Erkenntnisse Friedrich Mieschers sind der Ausgangspunkt einer langen Reihe von Arbeiten, die uns eine große Strecke näher an das Verständnis des Lebens herangeführt haben und noch führen werden.

Anmerkungen

1. Virchows Archiv. Bd. 8, S. 21 (1855).
2. Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher; gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden. Leipzig 1897. Bd. 1, S. 7.
3. Diese Zitate stammen aus den Briefen Mieschers, die im soeben genannten ersten Band seiner gesammelten Arbeiten abgedruckt sind.
4. Ibid., Bd. 2, S. 33.

Bibliographie

Ackerknecht, Erwin H.:
a) Kurze Geschichte der Medizin. Stuttgart 1959.
b) Rudolf Virchow. Stuttgart 1957.

Brachet, Jean, und Mirsky, Alfred E.: The Cell, Biochemistry, Physiology, Morphology. 5 Vols. New York 1961.

Bueß, H.: Johann Friedrich Miescher and the contribution of Basle physicians to the biology of the 19th century. Yale Journ. Biol. and Med. 25, 250–261 (1953).

Bueß, Heinrich, und Joel, Charles A.: Geschichtlicher Überblick der Spermatozoenforschung im Rahmen der Studien am menschlichen und tierischen Sperma. Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, 114, 70–96, 205–223 (1942).

Frey, Manfred: Friedrich Miescher (1811–1887). Diss. med. Basel 1963.

Garrison, Fielding H. and Morton, Leslie T.: Medical Bibliography. London 1943.

His, Wilhelm: Les travaux scientifiques du Professeur F. Miescher. Arch. Scien. Phys. et Nat. Genève 1897.

Hoppe-Seyler, Felix: Physiologische Chemie. 2 Bde. Berlin 1877–1879.

Jaquet, A.: Professor Friedrich Miescher. Verh. Nat. Ges. Basel, Bd. 11, H. 2 (1900).

Kossel, Albrecht:
a) Zur Chemie des Zellkerns. Ztschr. Physiol. Chem., Bd. 7, H. 1, 7–22. Straßburg 1882–1883.
b) Weitere Beiträge zur Chemie des Zellkernes. Ztschr. Physiol. Chem., Bd. 10, H. 3, 248–264 (1886).
c) Über Nucleinsäure und Thyminsäure. Ztschr. Physiol. Chem., Bd. 22, H. 1, 74–81 (1896/97).
d) Über die basischen Stoffe des Zellkerns. Ztschr. Physiol. Chem., Bd. 22, H. 2, 176–187 (1896/97).
e) Über die Bildung von Thymin aus Fischsperma. Ztschr. Physiol. Chem., Bd. 22, H. 2, 188–190 (1896/97).
f) Über die chemische Beschaffenheit des Zellkerns. Les Prix Nobel en 1910. Stockholm 1911.
g) Protamine und Histone. Wien 1929.

Lieben, Fritz:
a) Geschichte der Physiologischen Chemie. Leipzig und Wien 1935.
b) Vorstellungen vom Aufbau der Materie im Wandel der Zeiten. Wien 1953.

Miescher, Friedrich:
a) Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten; gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden. 2 Bde. Leipzig 1897.
b) Vorträge, gehalten anläßlich der Feier zum 100. Geburtstag von Prof. F. Miescher. Basel 1944.

Schwann, Theodor: Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen. Berlin 1839.

Singer, Charles: A History of Biology. Rev. Ed. New York 1950.

Sinnot, Edmund W.; Dunn, L. C., and Dobshansky, Th.: Principles of Genetics. 4th Ed. New York 1950.

Spiro, K.: Zur Erinnerung an Schönbein, Miescher und Bunge. Basel 1922.

Staehelin, Matthys: Friedrich Miescher, der Entdecker der Nukleinsäuren (1844 bis 1895). Basler Stadtbuch 1962. Basel 1961.

Thierfelder, H.: Felix Hoppe-Seyler. Tübinger Nat. Wiss. Abh. H. 10. Stuttgart 1926.

Virchow, Rudolf:
a) Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre. Berlin 1858.
b) Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. 2. Auflage. Berlin 1862.